




**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

 **Aktenzeichen:** 199 45 594.5
Anmeldetag: 23. September 1999
Anmelder/Inhaber: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,
Ingelheim am Rhein/DE
Bezeichnung: Substituierte Piperazinderivate, ihre Herstellung
und ihre Verwendung als Arzneimittel
IPC: C 07 D, A 61 K

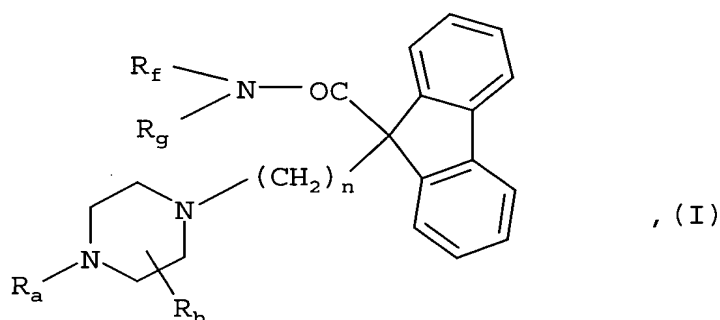

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 20. Juli 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hiebinger

Substituierte Piperazinderivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



deren Isomere, deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I stellen wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

n die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5,

R_a eine durch die Reste R₁ und R₂ substituierte Phenylgruppe, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hy-

droxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl-, N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-amino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylamino-, C_{1-3} -Alkylcarbonylamino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkyl-carbonylamino-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylsulfonylaminogruppe und

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder eine C_{1-4} -Alkoxygruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

R_1 und R_2 zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,


eine Heteroarylgruppe,

eine monocyclische Heteroaryl- oder Phenylgruppe, die jeweils durch eine Phenyl- oder monocyclische Heteroarylgruppe substituiert sind, wobei die vorstehend erwähnten Phenylteile jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und die vorstehend erwähnten Phenylteile und Heteroarylgruppen jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte sein können,


R_b ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_f und R_g , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C_{1-6} -Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, C_{3-7} -Cycloalkylgruppen, Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-

oder Heteroaryl- C_{1-3} -alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen durch jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

 R_f und R_g zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

wobei die Fluorenylengruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden können.

 Unter den vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen ist eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, enthaltend eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome zu verstehen.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a bis R_g wie vorstehend erwähnt definiert sind und n die Zahl 3, 4 oder 5 bedeutet,

deren Isomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

n die Zahl 3, 4 oder 5,

R_a eine Phenylgruppe, die durch die Reste R₁ und R₂ substituiert ist, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine C₁₋₃-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-, Nitro-, Amino-, Acetamino- oder Methansulfonylaminogruppe und

R₂ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,

eine Biphenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl- oder Thienylgruppe oder

eine durch eine Thienyl-, Thiazolyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyridyl- oder Benzimidazolylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R_b ein Wasserstoffatom,

R_f eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sind, und

R_g ein Wasserstoffatom oder

R_f und R_g zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

deren Isomere und deren Salze.

Als besonders wertvolle Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

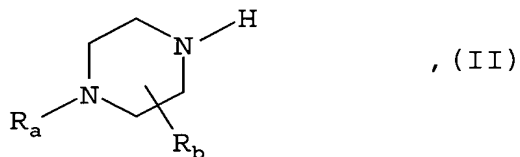
(a) 9-[4-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

(b) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

deren Isomere und deren Salze.

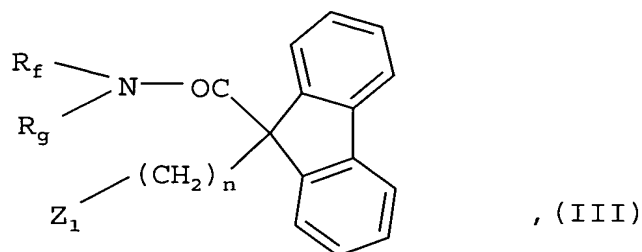
Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a und R_b wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



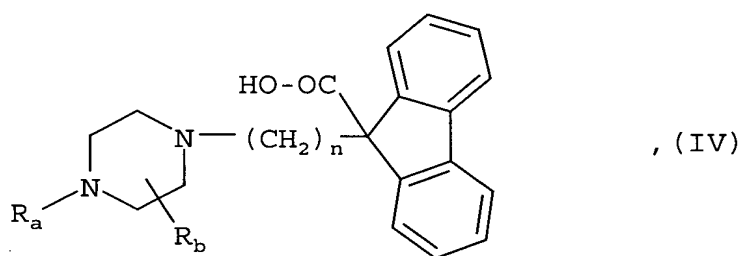
in der

n , R_f , R_g und der Fluorenylring wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z_1 eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, bedeutet.

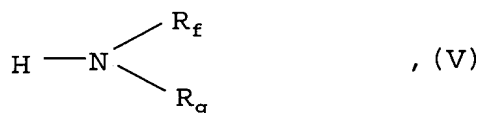
Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Aceton/Wasser, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natrimhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 60°C, durchgeführt.

b. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

der Fluorenylring wie eingangs erwähnt definiert ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_f und R_g wie eingangs erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid der allgemeinen Formel IV in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C , durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C , durchgeführt werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_f ein Wasserstoffatom darstellt, so kann diese mittels Alkylierung in eine entsprechende Verbindung, in der R_f eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe darstellt, übergeführt werden.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe wird zweckmäßigerweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-

Nickel in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 1 bis 5 bar, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure oder Salzsäure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfit oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, tert. Butyl-dimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C. - Die Abspaltung einer Silylgruppe kann jedoch auch mittels Tetrabutylammoniumfluorid wie vorstehend beschrieben erfolgen.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung

mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis VI sind literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren bzw. werden in den Beispielen beschrieben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_b wie eingangs erwähnt definiert ist, Z_2 eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, beispielsweise die tert.-Butoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe, darstellt und R_a beispielsweise eine durch ein Brom- oder Jodatomb substituierte Phenyl- oder monocyclische Heteroarylgruppe bedeutet, mit einer beispielsweise trifluormethylsubstituierten monocyclischen Aryl- oder Heteroarylgruppe, die zusätzlich durch einen Borsäurerest substituiert ist, in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Palladiumacetat, einer Base wie Kalium tert.-butylat und eines Phasentransferkatalysators wie Tetra-butylammoniumjodid in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Wasser, DMF, Toluol oder deren Mischungen bei Temperaturen zwischen 20 und 130°C. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt nach literaturbekannten Verfahren und führt zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel III erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden disubstituierten Carbonsäure mit einem α,ω -Dihalogenalkan in Gegenwart einer starken Base wie Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Natriumhydrid und anschließende Umsetzung der Carbonsäure mit einem entsprechenden Amin.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Diese stellen insbesondere wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

Beispielsweise wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

Inhibitoren von MTP wurden durch einen zellfreien MTP-Aktivitätstest identifiziert. Solubilisierete Lebermikrosomen aus verschiedenen Spezies (z.B. Ratte, Schwein) können als MTP-Quelle benutzt werden. Zur Herstellung von Donor- und Akzeptorvesikeln wurden in organischen Lösungsmitteln gelöste Lipide in einem geeigneten Verhältnis gemischt und durch Verblasen des Lösungsmittels im Stickstoffstrom als dünne Schicht auf eine Glasgefäßwand aufgebracht. Die zur Herstellung von Donorvesikeln verwendete Lösung enthielt 400 μM Phosphatidylcholin, 75 μM Cardiolipin und 10 μM [^{14}C]-Triolein (68,8 $\mu\text{Ci/mg}$). Zur Herstellung von Akzeptorvesikeln wurde eine Lösung aus 1,2 mM Phosphatidylcholin, 5 μM Triolein und 15 μM [^3H]-Dipalmitoylphosphatidylcholin (108 mCi/mg) verwendet. Vesikel entstehen durch Benetzung der getrockneten Lipide mit Testpuffer und anschließende Ultrabeschallung. Vesikelpopulationen einheitlicher Größe wurden durch Gelfiltration der ultrabeschallten Lipide erhalten. Der MTP-Aktivitätstest enthält Donorvesikel, Akzeptorvesikel sowie die MTP-Quelle in Testpuffer. Substanzen wurden aus konzentrierten DMSO-haltigen Stammlösungen zugegeben, die Endkonzentration an DMSO im Test betrug 0,1%. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MTP gestartet. Nach entsprechender Inkubationszeit wurde der Transferprozeß durch Zugabe von 500 μl einer SOURCE 30Q Anionenaustauscher-Suspension (Pharmacia Biotech) gestoppt. Die Mischung wurde für 5 Minuten geschüttelt und die an das Anionenaustauschermaterial gebundenen Donorvesikel durch Zentrifugation abgetrennt. Die sich im Überstand befindende Radioaktivität

von [3H] und [14C] wurde durch Flüssigkeits-Szintillations-Messung bestimmt und daraus die Wiederfindung der Akzeptorvesikel und die Triglyzerid-Transfer-Geschwindigkeit berechnet.

Auf Grund der vorstehend erwähnten biologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze insbesondere zur Senkung der Plasmakonzentration von atherogenen Apolipoprotein B (apoB)-haltigen Lipoproteinen wie Chylomikronen und/oder Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (VLDL) sowie deren Überreste wie Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) und/oder Lipoprotein(a) (Lp(a)), zur Behandlung von Hyperlipidämien, zur Vorbeugung und Behandlung der Atherosklerose und ihrer klinischen Folgen, und zur Vorbeugung und Behandlung verwandter Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas und Pankreatitis, wobei die orale Applikation bevorzugt ist.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Tagesdosis liegt beim Erwachsenen zwischen 0,5 und 500 mg, zweckmäßigerweise zwischen 1 und 350 mg, vorzugsweise jedoch zwischen 5 und 200 mg.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie anderen Lipidsenkern, beispielsweise mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Cholesterolsynthese-Inhibitoren wie Squalensynthase-Inhibitoren und Squalenzyklase-Inhibitoren, Gallensäure-bindende Harze, Fibrate, Cholesterol-Reabsorptions-Inhibitoren, Niacin, Probucol, CETP Inhibitoren und ACAT Inhibitoren zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in üb-

liche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

9-[4-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure

Zu einer Lösung von 21 g (0,1 Mol) 9-Fluorencarbonsäure in 700 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C unter Stickstoff 89 ml (0,11 Mol) einer 1,6 M Butyllithiumlösung in Hexan zugetropft und eine Stunde gerührt. Im Anschluß werden ebenfalls bei 0°C 13,13 ml (0,11 Mol) Dibrombutan zugesetzt und die Lösung 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden 50 ml Wasser zugesetzt und 30 Minuten gerührt. Die Lösung wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit 250 ml Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 150 ml 1N Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 250 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens entfernt.

Ausbeute: 18,5 g (53,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 123°C

b. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid

23 g (0,067 Mol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure werden in 40 ml Dichlormethan gelöst, mit drei Tropfen Dimethylformamid und 6,96 ml (0,081 Mol) Oxalylchlorid, gelöst in 10 ml Dichlormethan, unter Stickstoff bei 0°C versetzt. Es wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Solvens entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 24 g (99 % der Theorie)

c. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Zu einer Lösung von 9,35 g (0,069 Mol) 2,2,2-Trifluorethylamin-hydrochlorid und 26 ml (0,188 Mol) Triethylamin in 550 ml Dichlormethan werden bei 0°C unter Stickstoff 23 g (0,063 Mol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid zugetropft

und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird je zweimal mit Wasser, 1N Salzsäure und Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 8:1).

Ausbeute: 15,8 g (58,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 172°C

d. 9-[4-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid

Eine Suspension von 0,4 g (0,93 mMol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid, 0,153 ml (1 mMol) 1-Phenylpiperazin, 0,8 g Kaliumcarbonat und 1 ml Wasser in 30 ml Dimethylformamid wird 10 Stunden bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf Wasser gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Ausbeute: 0,1 g (19,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 127-128°C

Beispiel 2

9-[4-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 1-Biphenyl-3-yl-piperazin-dihydrochlorid

Eine Suspension von 1 g (4,29 mmol) 3-Brombiphenyl, 2,2 g (25,54 mmol) Piperazin und 2,499 g (26 mmol) Natriumtertiärbutylat in 40 ml Toluol wird unter Stickstoff auf 80 erhitzt. Im Anschluß werden 0,01 g (0,011 mmol) Tris(dibenzyliden-aceton)dipalladium(0) und 0,02 g (0,032 mmol) BINAP zugefügt, 7 Stunden auf 86 erhitzt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nacheinander werden Wasser und Essigsäureethylester zugegeben, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat

getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mit einer etherischen Salzsäurelösung und Diisopropylether versetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert.

Ausbeute: 1,05 g (78,6 % d. Theorie),

Schmelzpunkt: 219-221°C

$C_{16}H_{18}N_2$ (M= 238,34)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 239

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 239

b. 9-[4-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Eine Suspension aus 0,2 g (0,643 mmol) 1-Biphenyl-3-yl-piperazin-dihydrochlorid, 0,256 g (0,6 mmol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 0,1 g Kaliumcarbonat in 20 ml Acetonitril und 0,1 ml Wasser wird 24 Stunden bei 60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Wasser gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/ Ethanol = 30:1).

Ausbeute: 0,2 g (53,3 % d. Theorie),

$C_{36}H_{36}F_3N_3O$ (M= 583,70)

Ber.: Molpeak (M)⁺: 583

Gef.: Molpeak (M)⁺: 583

Beispiel 3

9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 1-Benzyl-4-biphenyl-4-yl-piperazin

Zu einer Lösung von 8,81 g (0,05 mol) 1-Benzylpiperazin in 50 ml wasserfreiem THF werden unter Argon bei 0°C 1,6 ml (0,05 mol) Butyllithiumlösung in n-Hexan zugetropft und eine Stunde gerührt. Anschließend werden 9,21 g (0,05 mol) 4-Methoxybiphenyl zugesetzt und die Reaktionsmischung 12 Stunden zum

Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Anschluß abgedampft, der Rückstand nacheinander mit 150 ml 2 N Salzsäure und Diethylether versetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird mit Diethylether gewaschen, in 20 %iger Natriumcarbonatlösung suspendiert und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Solvens entfernt und der Rückstand mit Essigsäureethylester und Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 12,5 g (85 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 146-148°C

b. 1-Biphenyl-4-yl-piperazin

Eine Suspension von 12,45 g (0,037 mol) 1-Benzyl-4-biphenyl-4-yl-piperazin und 4 g Palladiumhydroxid in 360 ml Methanol wird in einer Parr-Apparatur 6 Stunden bei Raumtemperatur unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi gerührt. Der Katalysator wird abgetrennt und das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 8,64 g (95,6 % d. Theorie),

Schmelzpunkt: 134-138°C

c. 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Eine Lösung von 0,4 g (1,678 mmol) 1-Biphenyl-4-yl-piperazin, 0,682 g (1,6 mmol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 0,223 ml (1,6 mmol) Triethylamin in 20 ml Acetonitril wird 14 Stunden bei 60°C gerührt und anschließend mit Wasser verdünnt. Es wird mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/ Ethanol = 40:1).

Ausbeute: 0,29 g (29,6 % d. Theorie),

Schmelzpunkt: 209-211°C

$C_{36}H_{36}F_3N_3O$ (M= 583,70)

Ber.: Molpeak (M)⁺: 583

Gef.: Molpeak (M)⁺: 583

Beispiel 4

9-{4-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(4-Chlor-phenyl)-piperazindihydrochlorid und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,2 g (54,3 % d. Theorie),

Schmelzpunkt: 166°C

$C_{30}H_{31}ClF_3N_3O$ (M= 542,049)

Ber.: Molpeak (M)⁺: 541/543

Gef.: Molpeak (M)⁺: 541/543

Beispiel 5

9-{4-[4-(3-Chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(3-Chlor-phenyl)-piperazindihydrochlorid und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,09 g (16,5 % d. Theorie),

Schmelzpunkt: 122°C

$C_{30}H_{31}ClF_3N_3O$ (M= 542,049)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 542/544

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 542/544

Beispiel 6

9-{4-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2 b aus 1-(4-benzoyloxy-phenyl)-piperazinhydrochlorid und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid.

Ausbeute: 0,21 g (48,6 % d. Theorie),

Schmelzpunkt: 180°C

$C_{37}H_{38}F_3N_3O_2$ (M= 613,73)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 614

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 614.

Analog den Beispielen 1 bis 6 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 9-{4-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(2) 9-{4-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(3) 9-{4-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(4) 9-{4-[4-(4'-Chlorbiphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(5) 9-{4-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(6) 9-{4-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(7) 9-{4-[4-(4'-Trifluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(8) 9-{4-[4-(3'-Trifluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(9) 9-{4-[4-(2'-Trifluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(10) 9-{4-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(11) 9-{4-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(12) 9-{4-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(13) 9-{4-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(14) 9-{4-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(15) 9-{4-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(16) 9-{4-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(17) 9-{4-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(18) 9-{4-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(19) 9-{4-[4-(4'-Chlorbiphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(20) 9-{4-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(21) 9-{4-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(22) 9-{4-[4-(4'-Trifluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(23) 9-{4-[4-(3'-Trifluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(24) 9-{4-[4-(2'-Trifluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(25) 9-{4-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(26) 9-{4-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(27) 9-{4-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(28) 9-{4-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(29) 9-{4-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(30) 9-{4-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(31) 9-{4-[4-(3-Thiazol-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(32) 9-{4-[4-(3-Thiophen-3-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(33) 9-(4-{4-[3-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(34) 9-(4-{4-[3-(1H-Pyrrol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(35) 9-(4-{4-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(36) 9-{4-[4-(4-Thiazol-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(37) 9-{4-[4-(4-Thiophen-3-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(38) 9-(4-{4-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(39) 9-(4-{4-[4-(1H-Pyrrol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(40) 9-(4-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(41) 9-{4-[4-(4-Pyridin-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(42) 9-{4-[4-(6-Phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(43) 9-{4-[4-(4-Phenyl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(44) 9-{4-[4-(2-Phenyl-pyrimidin-5-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(45) 9-{4-[4-(5-Phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(46) 9-{4-[4-(5-Phenyl-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(47) 9-{4-[4-(5-Phenyl-oxazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(48) 9-[4-(4-[2,2']Bipyridinyl-6-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(49) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-methylamid

(50) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-ethylamid

(51) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-propylamid

(52) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-isopropylamid

(53) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-benzylamid

(54) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-phenylamid

(55) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(pyridin-2-yl)-amid

(56) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(4-fluor-phenyl)-amid

(57) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(3-chlor-phenyl)-amid

(58) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-dimethylamid

(59) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-diethylamid

(60) {9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-yl}-aziridin-1-yl-methanon

(61) {9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-yl}-azetidin-1-yl-methanon

(62) {9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-yl}-pyrrolidin-1-yl-methanon

(63) {9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-yl}-piperidin-1-yl-methanon

(64) {9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-yl}-morpholin-1-yl-methanon

(65) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-2-fluor-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(66) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-2-methyl-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(67) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-2-chlor-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(68) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-methoxy-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(69) 9-[4-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-2-fluor-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(70) 9-[4-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-2-methyl-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(71) 9-[4-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-2-chlor-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(72) 9-[4-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-3-methoxy-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(73) 9-[3-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(74) 9-[3-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Beispiel 7

Tabletten mit 5 mg Wirkstoff pro Tablette

Zusammensetzung:

Wirkstoff	5,0 mg
Lactose-monohydrat	70,8 mg
Mikrokristalline Cellulose	40,0 mg
Carboxymethylcellulose-Natrium, unlöslich quervernetzt	3,0 mg
Magnesiumstearat	1,2 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird für 15 Minuten zusammen mit Lactose-monohydrat, mikrokristalliner Cellulose und Carboxymethylcellulose-Natrium in einem geeigneten Diffusionsmischer gemischt. Magnesiumstearat wird zugesetzt und für weitere 3 Minuten mit den übrigen Stoffen vermischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden, flachen Tabletten mit Facette verpreßt.

Durchmesser der Tablette: 7 mm

Gewicht einer Tablette: 120 mg

Beispiel 8

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff pro Kapsel

Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
Lactose-monohydrat	130,0 mg
Maisstärke	65,0 mg
Siliciumdioxid hochdispers	2,5 mg
Magnesiumstearat	2,5 mg

Herstellung:

Eine Stärkepaste wird hergestellt, indem ein Teil der Maisstärke mit einer geeigneten Menge heißen Wassers angequollen wird. Die Paste läßt man danach auf Zimmertemperatur abkühlen.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer mit Lactose-monohydrat und Maisstärke für 15 Minuten vorgemischt. Die Stärkepaste wird zugefügt und die Mischung wird ausreichend mit Wasser versetzt, um eine homogene feuchte Masse zu erhalten. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horsten bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe mit den Maschenweiten 1,2 und 0,8 mm gegeben. Hochdisperses Silicium wird in einem geeigneten Mischer in 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in leere Kapselhüllen aus Hartgelatine der Größe 1 gefüllt.

Beispiel 9

Tabletten mit 200 mg Wirkstoff pro Tablette

Zusammensetzung:

Wirkstoff	200,0 mg
Lactose-mMonohydrat	167,0 mg
Microkristalline Cellulose	80,0 mg
Hydroxypropyl-methylcellulose, Typ 2910	10,0 mg
Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon, unlöslich quervernetzt	20,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg

Herstellung:

HPMC wird in heißem Wasser dispergiert. Die Mischung ergibt nach dem Abkühlen eine klare Lösung.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer für 5 Minuten mit Lactose Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose vorge-mischt. Die HPMC- Lösung wird hinzugefügt und das Mischen fortgesetzt bis eine homogene feuchte Masse erhalten wird. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

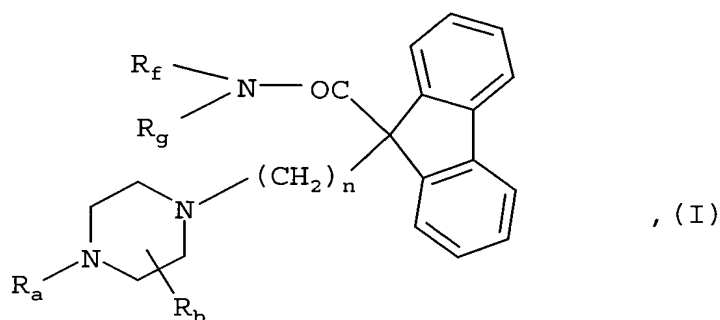
Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschen-weite 1,2 und 0,8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu oblong-förmigen Tabletten verpreßt (16,2 x 7,9 mm).

Gewicht einer Tablette: 480 mg

Patentansprüche

1. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



in der

n die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5,

R_a eine durch die Reste R_1 und R_2 substituierte Phenylgruppe, wobei

R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl-, N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-amino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylamino-, C_{1-3} -Alkylcarbonylamino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkyl-carbonylamino-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylsulfonylamino- und

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder eine

C₁₋₄-Alkoxygruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,

eine Heteroarylgruppe,

eine monocyclische Heteroaryl- oder Phenylgruppe, die jeweils durch eine Phenyl- oder monocyclische Heteroarylgruppe substituiert sind, wobei die vorstehend erwähnten Phenylteile jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und die vorstehend erwähnten Phenylteile und Heteroarylgruppen jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte sein können,

R_b ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R_f und R_g, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₁₋₆-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, C₃₋₇-Cycloalkylgruppen, Phenyl-, Heteroaryl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen durch jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

R_f und R_g zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen

Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

wobei die in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel erwähnte Fluorenylengruppe durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

unter den vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, enthaltend eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome zu verstehen.

2. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R_a bis R_g wie im Anspruch 1 erwähnt definiert sind und n die Zahl 3, 4 oder 5 bedeutet,

deren Isomere und deren Salze.

3. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

n die Zahl 3, 4 oder 5,

R_a eine Phenylgruppe, die durch die Reste R₁ und R₂ substituiert ist, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine C₁₋₃-Alkoxy-,

Benzyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-, Nitro-, Amino-, Acetamino- oder Methansulfonylaminogruppe und

R₂ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,

eine Biphenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl- oder Thienylgruppe oder

eine durch eine Thienyl-, Thiazolyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyridyl- oder Benzimidazolylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R_f eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sind, und

R_g ein Wasserstoffatom oder

R_f und R_g zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

4. Folgende substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 9-[4-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

(b) 9-[4-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid,

deren Isomere und deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.

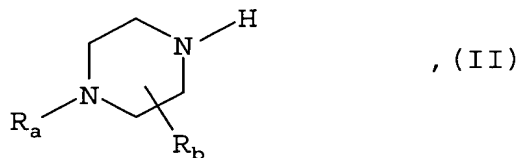
6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer senkenden Wirkung auf die Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

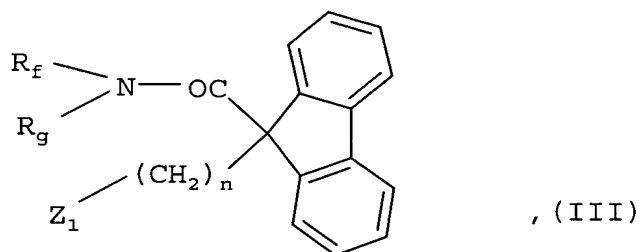
9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a und R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

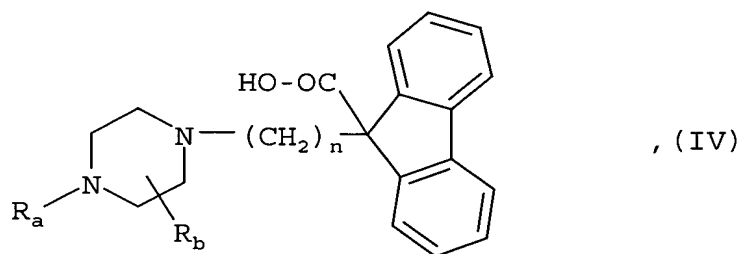


in der

n , R_f , R_g und der Fluorenylring wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und

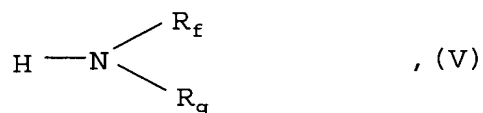
Z_1 eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

b. eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

der Fluorenylring wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_f und R_g wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird und

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_f ein Wasserstoffatom darstellt, mittels Alkylierung in eine entsprechende Verbindung, in der R_f eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

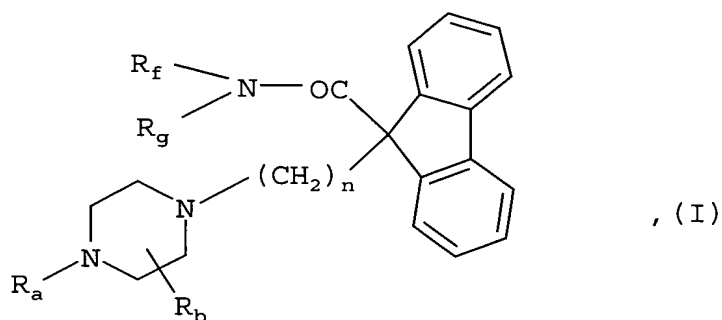
ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_b , R_f , R_g und n wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) darstellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie deren Herstellung.